

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit infeksi masih merupakan salah satu masalah kesehatan masyarakat yang penting, khususnya di negara berkembang. Salah satu contoh penyakit infeksi adalah infeksi nosokomial. Infeksi ini merupakan penyebab utama kematian dan meningkatnya morbiditas pasien yang dirawat di rumah sakit. Survei prevalensi yang dilakukan WHO di 55 rumah sakit dari 14 negara yang mewakili 4 kawasan WHO (Eropa, Timur Tengah, Asia Tenggara dan Pasifik Barat) menunjukkan rata-rata 8,7% pasien rumah sakit mengalami infeksi nosokomial. Setiap saat, lebih dari 1,4 juta orang di seluruh dunia menderita komplikasi dari infeksi yang diperoleh di rumah sakit. Frekuensi tertinggi infeksi nosokomial dilaporkan dari rumah sakit di kawasan Timur Tengah dan Asia Tenggara (11,8% dan 10,0% masing-masing), dengan prevalensi 7,7% dan 9,0% masing-masing di kawasan Eropa dan Pasifik Barat (WHO, 2002). Penelitian lain, infeksi nosokomial dilaporkan rata-rata sekitar 3,5% (Jerman) menjadi 5% (Amerika Serikat) dari seluruh pasien rawat inap, di perawatan rumah sakit tersier sekitar 10% dan di ICU sekitar 15%-20% kasus (Kayser, 2005).

Penyebab terjadinya penyakit infeksi dipengaruhi oleh banyak faktor. Menurut *World Health Organization* (WHO) disebabkan oleh mikroorganisme seperti bakteri, virus, parasit atau fungi. Selain itu juga faktor meningkatnya pertumbuhan dan mobilitas penduduk dunia, kepadatan penduduk di kota-kota dengan sanitasi yang buruk, produksi makanan yang besar dan distribusi secara internasional, makanan yang tidak sehat, paparan manusia untuk vektor penyakit dan reservoir, dan perubahan ekologi yang mengubah komposisi dan ukuran serangga vektor dan reservoir hewan (Racaniello, 2004).

Salah satu obat andalan untuk mengatasi masalah tersebut adalah antibiotik. Antibiotik merupakan obat yang digunakan pada infeksi yang disebabkan oleh bakteri. Konsep penggunaan obat antibiotik sering disebut dengan pemilihan antibiotik yang rasional. Secara sederhana diartikan sebagai “meresepkan obat

yang tepat, dalam dosis yang adekuat untuk durasi yang cukup dan sesuai dengan kebutuhan klinis pasien serta dengan harga yang paling rendah” (Ambawani and Mathur, 2006). Sedangkan menurut *World Health Organization (WHO) Global Strategy*, penggunaan antibiotik yang tepat adalah penggunaan antibiotik yang efektif dari segi biaya dengan peningkatan efek terapeutik klinis, meminimalkan toksisitas obat dan meminimalkan terjadinya resistensi.

Definisi dari Antibiotika adalah senyawa kimia khas yang dihasilkan oleh organisme hidup, termasuk turunan senyawa dan struktur analognya yang dibuat secara sintetik, dan dalam kadar rendah mampu menghambat proses penting dalam kehidupan satu spesies atau lebih mikroorganisme (Siswandono dan Bambang, 2008). Antibiotik merupakan suatu obat yang sering digunakan dalam praktik kefarmasian baik pada pasien rawat inap maupun pasien rawat jalan. Antibiotik memiliki efek samping, hal ini bergantung dosis dan kondisi alamiah pasien. Efek samping paling umum yakni diare, selain itu juga terdapat efek neurotoksik dan encephalopathy yang masih jarang diketahui (Marie and Maganti, 2011). Penggunaan antibiotik juga dapat menimbulkan efek yang berat bisa dikarenakan dua hal yaitu akibat penggunaan antibiotik yang tidak rasional dan dikarenakan antibiotik tersebut memiliki gugus yang berpotensi menimbulkan efek karsinogenik dan mutagenik seperti pada obat antibiotik golongan antrasiklin. Golongan antrasiklin merupakan antibiotik antikanker, karena disamping memiliki aktivitas antibakteri juga didapatkan mempunyai efek sitotoksik yang tinggi sehingga dikembangkan menjadi obat-obat antikanker (Siswandono dan Bambang, 2008). Oleh sebab itu sangat perlu dilakukan uji toksisitas lebih lanjut terhadap obat-obat dari golongan antibiotik ini.

Uji toksisitas merupakan suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan dosis penggunaan yang aman pada manusia (BPOM, 2014). Uji toksisitas terdiri dari 3 jenis yaitu secara *in silico*, *in vitro* dan *in vivo*. Ketiga metode tersebut memiliki kekurangan dan kelebihan masing-masing, namun ketiganya bisa saling mendukung. Pada uji toksisitas karsinogenik dan mutagenik secara *in vitro* menggunakan metode *Cell Transformation Assays (CTA)* dan *Gap Junction*

*Intercellular Communication* (GJIC) (Eisenbrand, 2002). Sedangkan uji toksisitas karsinogenik dan mutagenik secara *in vivo* menggunakan metode *long-term rodent carcinogenicity bioassay* yang biasanya berlangsung selama dua tahun (Fielden and Kolaja, 2008). Pada uji toksisitas karsinogenik dan mutagenik menggunakan metode *in silico* lebih kepada model prediksi secara komputasi. Tujuan dari prediksi secara *in silico* secara umum diantaranya sebagai uji pendahuluan sebelum dilanjutkan ke uji secara *in vitro* dan *in vivo*, untuk screening senyawa uji yang banyak sebelum dilanjutkan ke tahap *in vitro* dan *in vivo*, untuk memprediksi toksisitas suatu senyawa, dan apabila senyawa uji yang akan diteliti tidak memungkinkan dilakukan secara langsung uji dengan menggunakan metode *in vitro* dan *in vivo* (Ekins *et al.*, 2007). Pada penelitian ini tidak memungkinkan menggunakan penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* karena menggunakan jumlah obat yang cukup banyak sehingga dipilih metode *in silico* untuk memprediksi toksisitas dari obat golongan antibiotik dengan tujuan melakukan screening obat golongan antibiotik yang bersifat karsinogenik dan mutagenik.

Uji toksisitas penelitian kali ini digunakan perangkat lunak *toxtree* untuk mendapatkan sifat karsinogenik dan mutagenik obat golongan antibiotik. Perangkat *toxtree* merupakan perangkat lunak dengan penerapan metode estimasi berbasis komputer dalam penilaian toksisitas kimia (Toxtree, 2015). Setelah diketahui gugus fungsi penyebab sifat karsinogenik dan mutagenik, selanjutnya dilakukan metode *docking* dengan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker* untuk mengetahui pengaruh interaksi reseptor dengan gugus fungsi penyebab karsinogenik dan mutagenik pada struktur obat antibiotik yang parameternya yaitu jenis ikatan, gugus farmakofor dan asam amino (Molegro, 2011). Luaran dari penelitian ini yaitu dapat memberikan rekomendasi untuk dilakukan modifikasi gugus karsinogenik dan mutagenik dari senyawa antibiotik serta dapat menjadi acuan data toksisitas karsinogenik dan mutagenik obat antibiotik kedepannya, sehingga dapat meminimalisir efek yang tidak diinginkan.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang diatas, maka dapat di rumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Obat golongan antibiotik apa saja yang bersifat karsinogenik dan mutagenik berdasarkan prediksi perangkat lunak *Toxtree* ?
2. Apa saja gugus fungsi yang menyebabkan sifat karsinogenik dan mutagenik obat golongan antibiotik dengan menggunakan perangkat lunak *Toxtree*?
3. Bagaimana interaksi antibiotik yang karsinogenik mutagenik terhadap reseptornya menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker* ?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui obat golongan antibiotik yang bersifat karsinogenik dan mutagenik berdasarkan perangkat lunak *Toxtree*.
2. Mengetahui struktur gugus fungsi yang menyebabkan sifat karsinogenik dan mutagenik obat golongan antibiotik dengan menggunakan perangkat lunak *Toxtree*.
3. Mengetahui interaksi antibiotik yang karsinogenik mutagenik terhadap reseptornya menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker*.

## 1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Instansi Pendidikan :

Dapat mengembangkan pengujian toksisitas senyawa antibiotik secara *in silico* yang tidak hanya meneliti tentang sifat karsinogenik dan mutagenik saja, melainkan toksisitas lainnya seperti neurotoksisitas dan teratogenik sebelum dilakukan uji secara *in vitro* dan *in vivo*.

2. Bagi Masyarakat dan tenaga kesehatan :

Masyarakat dan tenaga kesehatan dapat mengetahui data toksisitas senyawa golongan antibiotik terutama yang bersifat karsinogenik dan mutagenik. Sehingga para tenaga kesehatan dapat mengenali efek toksik lebih awal dan dapat segera membuat penyesuaian obat yang diperlukan.

### 3. Bagi Peneliti :

Masukan bagi peneliti dalam mengembangkan obat antibiotik kedepannya untuk memodifikasi gugus fungsi obat yang menyebabkan efek karsinogenik dan mutagenik. Dengan demikian dapat meminimalisir efek samping toksik dari senyawa antibiotik.

